BIOMEDICINA

ALESSANDRO MARTINS RIBEIRO

**EFICÁCIA DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS
ALOGÊNICAS NA SOBREVIVÊNCIA DO PORTADOR DE MIELOMA MÚLTIPLO:
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Teixeira de Freitas-BA

Dezembro/2019

ALESSANDRO MARTINS RIBEIRO

**EFICÁCIA DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS
ALOGÊNICAS NA SOBREVIVÊNCIA DO PORTADOR DE MIELOMA MÚLTIPLO:
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade do Sul da Bahia – FASB como requisito
parcial para a obtenção do grau de Bacharel em
Biomedicina.

Orientadora: Prof^a. Dra. Vivian Miranda Lago

Teixeira de Freitas-BA

Dezembro/2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

(Biblioteca Santa Clara da Faculdade do Sul da Bahia, BA, Brasil)

R484e Ribeiro, Alessandro Martins

Eficácia do transplante de células-tronco Hematopoiéticas Alogênicas na sobrevida do portador de Mieloma Múltiplo: uma revisão da literatura / Alessandro Martins Ribeiro – 2019.

51f.

Orientador: Vivian Miranda Lago

Monografia (Graduação) - Faculdade do Sul da Bahia, Colegiado de Biomedicina.

ALESSANDRO MARTINS RIBEIRO

**EFICÁCIA DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS
ALOGÊNICAS NA SOBREVIVÊNCIA DO PORTADOR DE MIELOMA MÚLTIPLO: UMA
REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Coordenação de Biomedicina da Faculdade
do Sul da Bahia, como requisito parcial para
obtenção do título de Biomédico.

Aprovado em 11 de dezembro de 2019.

COMISSÃO EXAMINADORA

Profa. Dra. Vivian Miranda Lago
Faculdade do Sul da Bahia
Orientador (a)

Profa. MsC. Juciany Sousa Pires
Faculdade do Sul da Bahia

Prof. Esp. Marlem Haslon Gonçalves
Faculdade do Sul da Bahia

Antes, a questão era descobrir se a vida precisava de ter algum significado para ser vivida. Agora, ao contrário, ficou evidente que ela será vivida melhor se não tiver significado algum.

Albert Camus

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela saúde e força que a mim foi confiada para que eu pudesse superar as dificuldades apresentadas durante a trajetória acadêmica e pessoal que passei até aqui.

A esta faculdade, seu corpo docente e de apoio, os quais me oportunizaram os meios para que os meus projetos futuros sejam mais palpáveis e objetivos atingidos com maior facilidade, sempre pautados pela confiança no mérito e na ética pessoal e profissional.

À minha orientadora Dra. Vivian Miranda Lago, pelo suporte no pouco tempo que lhe coube, pelas suas correções e incentivos.

Ao meu Irmão Adriano que incentivou a pesquisa e em nenhum momento descreditou do resultado, de modo que a conclusão colaborasse para outras pesquisas futuras.

A meus pais de criação Ocarlino e Selma, que sempre me apoiaram, me aconselharam e em nenhum momento fez eu perder o foco da pesquisa.

As minhas segundas mães de criação, Helia e Luzia que sempre me acolheu em seus lares quando estava esgotado da pesquisa e buscava um pouco de paz.

A meu namorado Tiago, que assim como eu, acreditou e acredita que tudo que se almeja e se esforça, o resultado é vindouro.

E a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito
OBRIGADO.

DEDICATÓRIA

“In memoriam” a Maria Anísia Ferreira Ribeiro, minha mãe, portadora da doença de base e que mesmo em grave situação do seu quadro clínico, não se deixou abater pelas dificuldades e lutou com um sorriso no rosto até o fim dos seus dias.

Aos pacientes com Mieloma Múltiplo que buscam incessantemente um tratamento definitivo da doença e aos profissionais que não cessam em buscar meios menos invasivos e mais eficazes para que a cura seja possível.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABRALE	Associação brasileira de linfoma e leucemia.
ALB	Albumina
B2M	Beta-imunoglobulina
CRAB	<i>Cálcium, Renal, Anemia e Bone</i> (hipercalcemia, doença renal, anemia e doença óssea respectivamente)
CVC	Cateter Venoso Central
CTH	Células Tronco Hematopoiéticas
DECH	Doença do Enxerto e Hospedeiro
dL	Decilitro
DMSO	Dimetilsufóxido
FISH	Hibridização in situ por Fluorescência
g/dL	Gramas por decilitro
GMSI	Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado
HLA	Exame de Histocompatibilidade
HEPA	High-Efficiency Particulate Air filter (Filtro de ar particulado de eficiência elevada).
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
INCA	Instituto Nacional do Câncer.
ISS	Sistema Internacional de Estadiamento.
IMWG	International Myeloma Working Group (Grupo Internacional de Estudo sobre Mieloma)
Mg/dL	Miligrama por Decilitro
MM	Mieloma Múltiplo
Mm	Manômetro
MMS	Mieloma Múltiplo Sintomático
mm ³	Manômetro elevado a três
PSO	Plasmocitoma Solitário
REDOME	Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea.
RM	Ressonância Magnética
SA/SUS	Serviço de Assistência pelo Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia Computadorizada

TCTH	Transplante de células-tronco hematopoiéticas
μl	Microlitro
VAD	Vincristina, Doxorrubicina e Dexametasona

EFICÁCIA DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS ALOGÊNICAS NA SOBREVIDA DO PORTADOR DE MIELOMA MÚLTIPLO: UMA REVISÃO DA LITERATURA

RESUMO

O Mieloma Múltiplo (MM) caracteriza-se pela proliferação de células plasmáticas, associado à produção de imunoglobulina monoclonal IgA e IgG pelas células tumorais. Por possuir diversos estágios que vão destes aqueles caracterizados por serem assintomática até a ocorrência de lesões expansivas *in situ* e tumores disseminados, o diagnóstico deverá ser realizado tendo por base critérios que levam em conta a idade, o sexo e a etnia do portador. Constatando o estágio sintomático do Mieloma Múltiplo (LIII), a prescrição das terapias com células-tronco hematopoiéticas caracteriza-se como o tratamento de maior avanço, com ação através do transplante tanto de origem autogênica quanto alogênica, trazendo resultados eficazes e duradouros para a eliminação das células anômalas restantes no ambiente extramedular após a realização de quimioterapia para a neoplasia hematológica. Objetivou-se realizar uma revisão da literatura sobre a sobrevida de pacientes portadores de Mieloma Múltiplo, através do uso da metodologia de pesquisa baseada em uma revisão da literatura médica especializada na temática de Mieloma Múltiplo, possuindo caráter exploratório. A partir dos estudos levantados, encontraram-se um total de 33 trabalhos, sendo 23 estudos nacionais. Os dados levantados permitiram inferir que a média de vida dos portadores de MM são 65 anos, apurado em 95% dos trabalhos e apenas 5% dos trabalhos identificaram a ocorrência da doença na faixa etária dos 40 anos de idade. Quanto a sua incidência, a população negra é mais acometida, com percentual de 90% dos casos estudados. Em 76,9% dos trabalhos que versavam sobre tratamento indicou o uso do Transplante de Células-Tronco hematopoiéticas (TCTH-auto), a qual tem como consequências a neutropenia febril (61%), Infecções bacterianas e fúngicas (30,62%) e mucosite (7,69%), sendo a terapia menos citotóxica que o TCTH-alo. A sobrevida dos pacientes que utilizaram a terapia alogênica, dentro da literatura observada alcançaram uma média de 03 anos, enquanto os pacientes que fizeram o transplante autogênico tiveram uma sobrevida de 05 anos.

Palavras chave: patologia; Mieloma Múltiplo; células-tronco hematopoiéticas alogênicas; sobrevida global.

**EFFECTIVENESS OF ALLOGENIC HEMATOPOETIC STEM CELL
TRANSPLANTATION ON MULTIPLE MYELOMA CARRIER SURVIVAL:
LITERATURE REVIEW**

ABSTRACT

Multiple Myeloma (MM) is characterized by the proliferation of plasma cells, associated with the production of IgA and IgG monoclonal immunoglobulin by tumor cells. Because it has several stages ranging from those characterized by being asymptomatic to the occurrence of expansive lesions in situ and disseminated tumors, the diagnosis should be made based on criteria that consider the age, gender and ethnicity of the carrier. Observing the symptomatic stage of Multiple Myeloma (LIII), the prescription of hematopoietic stem cell therapies is characterized as the most advanced treatment, with action through transplantation of both autogenic and allogeneic origin, bringing effective and lasting results for the elimination of the remaining anomalous cells in the extramedullary environment after chemotherapy for hematologic neoplasia. The objective was to perform a literature review on the survival of patients with multiple myeloma, using a research methodology based on a review of the medical literature specialized in the theme of multiple myeloma, which has an exploratory character. From the studies surveyed, a total of 33 studies were found, of which 23 were national studies. The data collected allowed inferring that the average life of patients with MM is 65 years, calculated in 95% of the studies and only 5% of the studies identified the occurrence of the disease in the age group of 40 years of age. As for its incidence, the black population is more affected, with a percentage of 90% of the cases studied. In 76.9% of the studies on treatment indicated the use of hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT-auto), which results in febrile neutropenia (61%), bacterial and fungal infections (30.62%) and mucositis (7.69%), and the therapy is less cytotoxic than HSCT-alo. Survival of patients using allogeneic therapy within the observed literature reached an average of 03 years, while patients who underwent autogenic transplantation had a survival of 05 years.

Keywords: pathology; multiple myeloma; allogeneic hematopoietic stem cells; overall survival

LISTAS DE QUADROS

Quadro 1 – Os principais métodos diagnósticos para Mieloma Múltiplo segundo Rajkumar, 2015.....	23
--	----

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1. Diagnóstico padrão do Mieloma Múltiplo por meio da Eletroforese de Proteínas.....	17
Figura 2. Quantidade de trabalhos selecionados no levantamento da revisão de literatura.....	33
Figura 3. Quantidade de trabalhos nacionais utilizados.....	34
Figura 4. Quantidade de trabalhos Internacionais utilizados.....	35
Figura 5. Sugestões de terapias utilizadas.....	38
Figura 6. Intercorrências associadas ao transplante Alogênico.....	41
Figura 7. Intercorrências associadas ao Transplante Autogênico.....	43

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
2.1 DIAGNÓSTICO DO MIELOMA MÚLTIPLO.....	19
2.2 FORMAS DE TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO POR TRANSPLANTE DE CÉLULAS–TRONCO HEMATOPOIÉTICAS: AUTOGÊNICA E ALOGÊNICA	23
2.3 PACIENTES PÓS–TRANSPLANTADOS POR CÉLULAS–TRONCO HEMATOPOIÉTICAS ALOGÊNICAS: RISCOS E CUIDADOS.....	26
3. OBJETIVOS	30
3.1 OBJETIVO GERAL	30
3.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS.....	30
4. METODOLOGIA.....	31
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	32
6. CONCLUSÕES.....	45
7. REFERÊNCIAS	46

1. INTRODUÇÃO

As doenças onco-hematológicas ainda são uma interrogativa para a ciência tendo por característica a multifatorialidade em seu diagnóstico, uma dessas patologias é o mieloma múltiplo (MM) que corresponde de 10% a 15% das neoplasias hematológicas representando 1% de todos os cânceres investigados, sendo a segunda causa de mortes de doenças mieloides (INCA, 2015). Traz consigo essa heterogeneidade em sua patogênese, dificultando o tratamento eletivo. Os avanços da medicina trouxeram o transplante de células-tronco da medula óssea afim de corrigir a deficiente produção anômala dessa célula e gerir sobrevida com qualidade de vida ao doente.

O Mieloma Múltiplo (MM) é caracterizado por uma expansão clonal plasmocitária da medula óssea e crescente produção de imunoglobulinas monoclonais (IgA e IgG) promovendo progressivamente a destruição óssea, falência renal, supressão da hematopoese e infecções. Sua origem está ligada a diversos fatores predisponentes, considerados fatores de risco, embora as conclusões da medicina ainda sejam pouco difundidas, existem fatores sobre a doença que ainda são desconhecidos.

As proteínas produzidas pelo Mieloma são chamadas de proteína M, proteína monoclonal ou componente monoclonal, essa proteína é detectada por um exame laboratorial chamado de Eletroforese de proteínas, que pode ser feito tanto no sangue como na urina. A principal característica do Mieloma é a produção de um só tipo de imunoglobulina, ou seja, um único tipo de proteína, que vai demonstrar o pico monoclonal produzido pelo Mieloma, sendo assim, um importante exame para o diagnóstico como também, para avaliar a regressão da doença pós tratamento.

Fonte: Santos; Rocha. (2017).

Figura 1. Diagnóstico padrão do Mieloma Múltiplo por meio da Eletroforese de Proteínas. O gráfico mostra o pico monoclonal na fração gama (seta pontilhada) indica a presença das imunoglobulinas IgA e IgG, confirmando a suspeita da patologia de caráter linfoide.

Os principais fatores de risco que podem levar ao surgimento do Mieloma Múltiplo estão ligados à exposição de radiação ionizante, pesticidas, solventes, agentes infecciosos, atividade rural, corantes de cabelo, benzeno e derivados do petróleo (KUMAR et al., 2017). No entanto as evidências e medidas de efeito encontradas ainda são escassas e de pequena magnitude prática para que se chegue a conclusões definitivas sobre a doença. Com relação ao diagnóstico proposto para a patologia, é indicado a análise da junção de critérios clínicos e de resultados laboratoriais, sendo constatado a presença de anemia, hipercalcemia com lesões ósseas, insuficiência renal com a presença de proteína monoclonal urinária e presença de plasmocitoma.

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é considerado uma das modalidades terapêuticas de grande importância para a oncologia e hematologia, útil aos resultados de melhora clínica dos pacientes devido a sua potencialidade de aumentar a sobrevida do portador do MM, sem contar que pode levar a remissão completa de outras doenças refratárias, mesmo considerado um tratamento caro, de grande complexidade e que apresenta elevada taxa de morbidade.

No contexto biológico, as células-tronco surgem no ser humano, ainda na fase embrionária, previamente ao nascimento. Após o nascimento, alguns órgãos como timo e medula espinhal ainda mantêm dentro de si uma pequena porção de células-tronco, que são

responsáveis pela renovação constante desse órgão específico. Um exemplo é a célula-tronco hematopoiética, que se localiza na medula óssea e é responsável pela geração de todo o componente celular (eritrócitos, leucócitos e plaquetas). Esta é a célula que efetivamente substituímos quando realizamos um transplante de medula óssea. As células-tronco da medula podem ser coletadas, preservadas por congelamento e, posteriormente, descongeladas e utilizadas no tratamento de doenças mieloides e linfoides.

A doença acomete tecido ósseo, tem preferência pelos ossos longos ricos em osteoblastos sendo estes, células jovens que dão origem a massa óssea saudável. O diagnóstico tardio está intimamente ligado a piora no quadro clínico e a não sobrevida gerada, livre de comorbidades como doenças infecciosas e fúngicas. O transplante seja ele de origem autogênica ou alogênica é necessário pois contribui para eliminar as células anômalas restantes no ambiente extramedular após a quimioterapia para câncer. Esta revisão de literatura propôs definir qual das terapias melhor se consolida na sobrevida dos pacientes em relação a eficácia do transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas na sobrevida do portador de mieloma múltiplo: uma revisão da literatura.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 DIAGNÓSTICO DO MIELOMA MÚLTIPLO

Dentre as neoplasias hematológicas linfoides de comportamento crônico está o mieloma múltiplo (MM), uma proliferação maligna de células plasmáticas (plasmócitos), responsáveis em condições normais, pela produção das imunoglobulinas (anticorpos). Estas células estão presentes em sua maioria na medula óssea, mas também em outros órgãos como no baço e nos gânglios linfáticos (PALUMBO et al., 2015).

Por ser o mais comum dos tumores ósseos malignos, sendo caracterizado pela proliferação de células plasmáticas, associado à produção de imunoglobulina monoclonal IgA e IgG pelas células tumorais, esta neoplasia, tem maior incidência no sexo masculino. O MM é a segunda neoplasia hematológica mais comum no mundo, ficando atrás somente dos linfomas, representando cerca de 1,7% de todas as neoplasias existentes, e cerca de 10 a 13% das neoplasias hematológicas (DIAS et al., 2015). A maior incidência ocorre entre a mediana etária de cerca de 69 a 72 anos, com mais de 61,9% dos pacientes possuindo 65 anos no diagnóstico e raramente é observado antes dos 40 anos, representando apenas 2% dos pacientes (MOREAU et al., 2017).

Possíveis fatores de risco externos que já foram avaliados, tais como a radiação ionizante, os pesticidas, os solventes, os agentes infecciosos, a atividade rural, os corantes de cabelo, o benzeno e os derivados do petróleo que por somatória, não são capazes de descrever a heterogeneidade sintomatológica do mieloma múltiplo, devido à sua multifatorialidade e suas intercorrências nos vários estágios de patogenia. Com isso as evidências citadas, são apenas alguns dos fatores extrínsecos no curso natural que levaria ao desenvolvimento da patologia (KUMAR et al., 2017).

Quanto à possível predisposição genética, observou-se que algumas famílias já foram identificadas com incidência aumentada de casos da doença, além do fato de que familiares de primeiro grau de pacientes com Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (MGUS) possuem um risco aumentado em duas vezes de apresentar a mesma desordem (HUNGRIA, 2017).

A maioria dos casos evolui de uma condição pré-maligna, assintomática, denominada Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI) sendo a forma mioeloides preponderante na população idosa na faixa de 60 anos. Cerca de 25% dos portadores de GMSI desenvolverão o mieloma sintomático em um período de aproximadamente dez anos sendo,

portanto, uma condição pré-clínica que acomete 15% dos pacientes recém diagnosticados com MM (FERREIRA et al., 2017).

Geralmente, há uma progressão para o mieloma múltiplo sintomático em torno de dois a quatro anos, os plasmócitos clonais, secretam Imunoglobulinas (Ig) ou fragmentos destas no tecido hematopoiético iniciando o processo patológico como fraturas no sistema esquelético, impossibilitando os rins de realizar a filtração do heme e componentes séricos pelas artérias renais e sua excreção na forma de urina, além de, desencadear produção deficiente de hemoglobinas anisocitômicas, em relação ao seu tamanho e poiquilocitômicas, em relação à sua forma, as proteínas se apresentam em formato de pilhas de moedas, umas sobre as outras devido ao alto peso molecular das hemácias em excesso na circulação sanguínea, gerando o efeito “rouleaux” termo francês traduzido por “rolos” vistas em esfregaço sanguíneo (FERREIRA et al., 2017).

E por fim, o plasmocitoma solitário, que é uma lesão única constituída de plasmócitos monoclonais, geralmente localizado em zonas medulares como: baço, timo e linfonodos ou no sistema esquelético: zonas axiais como a face, sagitais como as costelas, e a coronal como a epífise do fêmur necessitando de tratamento quimioterápico randomizado e radioterapia “in situ” inserida no exato local da lesão óssea (SANTOS, 2016).

Inicialmente a progressão do MM pode levar à fadiga, perda de peso e susceptibilidade a infecções. Com o avanço da doença, pode haver comprometimento ósseo com lesões líticas, fraturas patológicas, hipercalcemia e dor incapacitante. Outra manifestação característica da doença é a insuficiência renal, geralmente multifatorial que corrobora posteriormente para o mieloma múltiplo sintomático (MMS), responsável por 30% dos óbitos mesmo com terapia de infusão de células-tronco hematopoiética (MOREAU et al., 2017).

O escore do *International Staging System* (ISS) definido em 2005, como Sistema de Estadiamento Internacional identifica três grupos de pacientes com diferentes prognósticos; a mediana da sobrevida global foi de 62 meses no ISS estágio I, 44 meses no ISS estágio II e 29 meses no estágio III (PALUMBO et al., 2015). O escore permitiu inferir que o atraso no prognóstico da doença pode se apresentar em diferentes níveis desde assintomática, mas presente em exames hematológicos até com sintomatologia e lesões refratárias nos ossos.

O ISS leva em consideração os valores laboratoriais da Beta globulina B2M e a da albumina para estratificar os pacientes em 3 estágios de doença, sendo que o estágio III é o de pior prognóstico. O sistema avalia o estágio clínico da doença (estádio I, II ou III), avaliando três medidas: níveis de proteína M, número de lesões ósseas líticas, valores dos níveis hematimétricos/séricos de cálcio sendo que cada fase apresenta um tipo de lesão renal que vai

desde infecções no ureter até a perda da filtração dos glomérulos atribuída esta característica ao estágio III (KUMAR et al., 2017).

Segundo Dias et al. (2015), dois aspectos colaboram no diagnóstico: lesões osteolíticas múltiplas em tecidos moles e duros, e a identificação de plasmócitos atípicos por meio da biópsia que identifica a produção anormal de imunoglobulinas IgA e IgG. Para o diagnóstico diferencial a imunofixação sérica e urinária se tornam necessárias. O diagnóstico por imagem pode ser realizado por meio de radiografias, tomografia computadorizada e ressonância magnética.

A propedêutica inicial são os exames de radiografias sugestivos para rastrear qualquer alteração osteoblástica física no estudo do MM, positivas em aproximadamente 75% dos pacientes. Os achados radiológicos nessa fase da doença consistem em tumores em zonas específicas como crânio, maxilar, pescoço, costelas, pelve, coluna e ossos longos e chatos cita-se tíbia, fíbula e patela geralmente elípticas de tamanho multiforme, que podem agrupar-se e formar grandes áreas de destruição (DIAS et al., 2015).

Na tomografia computadorizada (TC) consegue-se conceber visualmente as lesões osteolíticas perfurantes e lesões expansivas com massas em tecido mole, fraturas e esclerose óssea. Já na ressonância magnética (RM) destaca a rapidez nos resultados imagenológicos que permitem a visualização diretamente da tumefacção metastática diretamente na medula óssea hematopoiética, o que possibilita determinar precisamente o curso e a extensão da doença, bem como classificar o estadiamento e a evolução no tratamento da desordem onco-hematopoiética (SEKINE, 2018).

Em 2014, o *International Myeloma Working Group* (IMWG), atualizou os critérios diagnósticos no MM que eram de quatro para cinco, onde avaliaria somente a infiltração de aproximadamente 10% de plasmócitos clonais na medula óssea, ou plasmocitoma ósseo extramedular comprovado por biópsia; evidência da proteína monoclonal no sangue ou na urina; constatação de dano a órgão alvo através do acrônimo dos sinais clássicos (hipercalcemia, doença renal, anemia e doença óssea) conhecidas pela sigla em inglês *calcium, renal, anemia, bone* (CRAB) (RAJKUMAR et al., 2015).

Tais critérios foram somados a outros atualmente, como infiltrado de aproximadamente 60% de plasmócitos na medula óssea, sendo a razão entre a cadeia leve livre envolvida/cadeia leve livre não envolvida (o nível da cadeia leve livre envolvida deve ser maior/igual que 100 miligramas por litro) encontrada na eletroforese de proteínas e mais de uma lesão óssea focal à RM com pelo menos 5 nanômetros de tamanho (RAJKUMAR et al., 2015).

Para Rajkumar et al., (2015), a avaliação do paciente com suspeita de mieloma múltiplo, inclui a realização de exames como proteína total no soro e na urina com precipitado de imunofixação (valores de 3g/dL e na urina de 24 horas a proteinemia acima de 40%), pesquisa de cadeias leves livres (e a relação Kappa/Lambda, especificamente a concentração de cadeia clonal/não-clonal <100 , assim como exames laboratoriais: hemograma completo (hemoglobina <9 gramas por decilitro, leucócitos $\geq 4.000/\text{nanômetro}$ elevado ao cúbico mm^3 e plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$), creatinina (<2 miligrama por decilitro mg/dL e ureia ($<40\text{mg/dL}$), cálcio sérico ($<12\text{mg/dL}$), urinário ($<500\text{mg}/24$ horas), (β 2-microglobulina $<3,5$ mg/dl e Albumina $\leq 3,5$ g/dL).

O conjunto de pesquisas hematológicas e imuno-histoquímicas supracitadas, assegura um diagnóstico rápido e preciso do mieloma múltiplo, assim como permite, acompanhar a melhora clínica no quadro durante a indução terapêutica. As informações explanadas, estão sintetizadas no quadro 1. representando os principais métodos de diagnósticos para a propedêutica da patologia mieloma múltiplo.

O quadro 1. abaixo apresenta os principais métodos diagnósticos para Mieloma Múltiplo. De acordo com Rajkumar (2015), as fases da doença são Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI); Plasmocitoma Solitário (PSO) e Mieloma Múltiplo Sintomático (MMS), a partir dos tipos de diagnósticos existentes na Medicina Oncológica de cunho laboratorial, histoquímico ou químico, genético e imagenológicos. Na primeira fase a doença é assintomática sendo diagnosticada no mielograma, na segunda fase e com lesões específicas é possível quantificar a célula maligna por meio da hibridização in situ por fluorescência FISH e múltiplas lesões ósseas são visualizadas na tomografia e ressonância, na terceira e na última fase da doença além dos altos índices laboratoriais e a quantificação da proteína por métodos químicos, a eletroforese de proteínas ressalta as Imunoglobulinas A e G como fator primordial na definição desta fase, um fator chave é a tumefacção metastática, ou seja, inúmeras metástases espalhadas por tecido mole e ósseo.

Quadro 1 – Os principais métodos diagnósticos para Mieloma Múltiplo segundo Rajkumar, 2015

Diagnósticos	GMSI	PSO	MMS
Laboratorial	Proteína M presente 5%	$\geq 60\%$	$\geq 60\%$: ($\beta 2M < 3,5$ mg/dL e Alb $\leq 3,5$ g/dL)
Histoquímico	Sem alterações	Imunofixação >3 g/dL sérica/urinária $>40\%$	Eletroforese: IgA/IgG E cadeias leves de proteína (<i>Bence-Jones</i>)
Genético	Sem alterações	Deleção. Proteína 53 e Ki-67	Deleção t4(14,16,20)
Imagem	Sem alterações	(RM) Lesão medular, (TC) Tumores ósseos	Tumefacção metastática (RM) e Lesões expansivas (TC)

O medulograma deve ser utilizado primariamente para avaliar o percentual de infiltração ($<60\%$ de plasmocitose medular) enquanto a citometria de fluxo deve ser utilizada para a confirmação do imunofenótipo anômalo e clonal das células plasmocitária; a proteína M é útil na monitorização do clone durante o tratamento (RAJKUMAR, 2015). É importante encaminhar o material para a realização da hibridização in situ por fluorescência (FISH) para a identificação de anormalidades cromossômicas com mau prognóstico como t(4;14), t(14;16) e t(14;20). No fragmento de biópsia, deve ser pesquisada a expressão de marcadores como Ki-67 e a p53, que também possuem conotação prognóstica (RAJKUMAR, 2015). O método de FISH é ainda um exame de difícil acesso, tanto no setor público como no privado em função do seu alto custo, sendo restrito a muitos poucos pacientes (PALUMBO et al., 2015).

O diagnóstico laboratorial, imunohistoquímicos e citogenético, vem sendo o cerne individual na identificação precoce de plasmoblastos anômalos que ficam alojados no ambiente extramedular por um período de sete dias até a fagocitose mediada por macrófagos eliminar os plasmócitos doentes por sua parcialidade, como sua produção é acelerada, se tratando de

doenças neoplásicas como, especificamente o mieloma múltiplo, produz a paraproteína já madura, que é ativada por interleucinas 6 e 9, remanejadas aos níveis séricos. Estando em microambiente extramedular; sistemas esqueléticos por exemplo, induz os osteoblastos a se reproduzir imaturos ainda, desencadeando um desequilíbrio físico nos ossos, induzindo a múltiplas lesões (SEKINE, 2018).

2.2 FORMAS DE TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO POR TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS: AUTOGÊNICO E ALOGÊNICO

O Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) consiste na infusão de células-tronco hematopoiéticas (CTH) ou células-progenitoras hematopoiéticas (CPH), que após a pega medular, promovem a reconstituição da hematopoese medular e linfóide do paciente receptor. A terapia pode ser classificada quanto à origem do doador de CTH em autólogo, quando o doador é o próprio paciente, e alogênico quando o doador é outro indivíduo. As células-tronco são infundidas por meio de um cateter venoso central (CVC) frescas, ou criopreservadas após descongelamento (FIGUEIREDO; MERCÊS, 2017).

No processo de TCTH, se destaca o condicionamento, fase em que o paciente recebe quimioterapia e/ou radioterapia para provocar a aplasia medular e induzir a imunossupressão com a finalidade de evitar a rejeição da nova medula óssea enxertada. Nessa fase, o paciente sofre com as sintomatologias advindas das drogas administradas (MARQUES et al., 2017).

O regime de indução para o transplante leva à remissão completa (ausência de proteína M e contagem de plasmócitos inferior a 5% na medula) em até 10% dos pacientes cuja patologia seja hematológica de sítio medular especificamente mieloma múltiplo. A taxa de mortalidade devido a esse tratamento é de 1-2% segundo o INCA (2018).

A administração da droga Melfalano, agente alquilante que possui ação citotóxica, ou seja, elimina células saudáveis e malignas da corrente sanguínea é usado no regime de tratamento quimioterápico convencional, juntamente com a substância farmacológica prednisona que promove ação anti-inflamatória, antirreumática e antialérgica, assim combinadas auxiliam na terapêutica de doenças hematológicas (INCA, 2018).

Pacientes com menos de 65 anos, com boa performance status, sem comorbidades, com função renal próxima do normal são potencialmente candidatos à consolidação com altas doses de quimioterapia seguidas de transplante autólogo de células tronco-hematopoiética. A coleta das células-tronco deve ser feita antes do uso agentes alquilantes os quais impedem a célula cancerígena de se reproduzir danificando seu DNA. Portanto, para pacientes com indicação de

transplante autólogo, são preferíveis regimes de quimioterapia com ciclos composto pela combinação das drogas Vincristina, Doxorrubicina e Dexametasona (VAD) associada a talidomida durante os seis primeiros meses de quimioterapia (MARQUES, 2017).

Segundo a PORTARIA Nº 708, DE 6 DE AGOSTO (2015), o TCTH alogênico deve ser considerado de indicação muito restrita, devido a morbidade e alta mortalidade (40% a 49%) relacionadas a este tipo de transplante. Podem ser submetidos TCTH alogênico os pacientes jovens na faixa etária entre 18 a 29 anos, com critérios de doença de mau prognóstico e que estejam cientes do prognóstico desfavorável e dos riscos relacionados ao tratamento. Entre os pacientes que sobrevivem ao TCTH alogênico, parece existir um platô em relação a sobrevida livre de eventos, variando de 34% a 39% em 5 a 6 anos (BRASIL, 2015).

Segundo o protocolo aprovado em (2014) pelo Ministério da Saúde, juntamente com o serviço de assistência pelo sistema único de saúde (SA/SUS) a terapia pré-transplante deve se evitar agentes que produzam mielossupressão, como por exemplo, a droga antineoplásica ciclofosfamida que atua na diminuição da produção das células sanguíneas de origem mieloide e linfóide, estas de origem periférica, sendo preferíveis durante a transfusão e infusão plasmática para a realização do transplante (BRASIL, 2014).

A fase pré-transplante tem dois tempos: ambulatorial e internação. Se inicia no momento da admissão do paciente na unidade, onde se dá o início ao regime de condicionamento. Constitui o período em que o doente é submetido altas doses de quimioterapia de imunossupressão com o objetivo de promover a aplasia medular, ou seja, preparar o receptor para não rejeitar o enxerto e erradicar a doença residual inicial. Na fase do transplante propriamente dito, que é o dia da infusão das células hematopoiéticas pode ocorrer a coleta de células-tronco da medula óssea ou do sangue periférico (FIGUEIREDO; MERCÊS, 2018).

O Transplante de Células-Tronco Autogênico utiliza células progenitoras da crista ilíaca da medula óssea a partir da coleta previamente realizada em centro médico. Sua utilização é baseada em características fisiológicas da anamnese paciente-doença como condição clínica, estado emocional, sistema imunológico debilitado, semiologia refratária (doenças ósseas) e idade, indicada por hematologistas a portadores de doenças mieloides agudas e idosos com doenças oncológicas refratárias (DIAS et al., 2015).

Por conseguinte, o Transplante de Células-Tronco Hematopoiético Alogênico é produzido a partir das células-tronco de um doador, seja ele da família ou não. O grau de compatibilidade é determinado por um conjunto de genes localizados no cromossomo de número 6. A análise é realizada em laboratório, a partir de amostras de sangue do doador e paciente, chamado de exame de histocompatibilidade HLA. Os irmãos do paciente são os

familiares que têm maior chance de serem 100% compatíveis, pois receberam 50% da carga genética do pai e 50% da carga genética da mãe, assim como o paciente. Caso os irmãos não sejam 100% compatíveis, é mais fácil encontrar um doador no Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea REDOME órgão que registra o número de doadores de medula óssea anualmente; mesmo com os 7 mil doadores frequentes, a compatibilidade de doador-receptor é pequena (ABRALE, 2018).

Cada modalidade de TCTH possui especificidades, com protocolos e esquemas de quimioterápicos preestabelecidos conforme a doença, além de necessitarem de cuidados em diferentes níveis de complexidade. O TCTH alogênico possui algumas particularidades em termos de variáveis a serem controladas, pois há a preocupação com a compatibilidade necessária entre doador e receptor. Ademais, o fato de as CTHs serem provenientes de outra pessoa, familiar ou não, pode aumentar o risco de ocorrência de complicações como a Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (DECH), afetando, assim múltiplos sistemas orgânicos e implicando em alterações nos domínios de qualidade de vida (MARQUES et al., 2018).

2.3 PACIENTE PÓS-TRANSPLANTADO POR CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS ALOGÊNICAS: RISCOS E CUIDADOS

Tratar das doenças infecciosas se faz necessário para fins de sucesso com a terapêutica heteróloga de células-tronco hematopoiética para pacientes com Mieloma Múltiplo, requer a utilização de medidas profiláticas e propedêuticas com o paciente transplantado, pois contribuem para o aumento da taxa global de sobrevida do indivíduo receptor (SEKINE, 2018).

As células-tronco adultas, dentre as quais se encontra o grupo das células-tronco hematopoiéticas, são pluripotentes e são encontradas em vários tecidos, como medula óssea, sangue, fígado, polpa dentária de crianças e adultos, e no cordão umbilical e na placenta. As células-tronco são capazes de seguir qualquer linhagem hematológica, seja mieloide ou linfoide (OLIVEIRA, 2014). Um exemplo é a célula-tronco hematopoiética, que se localiza na medula óssea e é responsável pela geração de todo o sangue (eritrócitos, leucócitos e plaquetas). Esta é a célula que efetivamente substituímos quando realizamos um transplante de medula óssea, estas podem ser coletadas, preservadas por congelamento e, posteriormente, descongeladas para a infusão do transplante (INCA, 2018).

O transplante de células-tronco hematopoiéticas se torna um método arriscado ao paciente após a quimioterapia indutiva medular exigida para a realização do método invasivo, acarreta inúmeros riscos à saúde. Dentre eles a pneumonia bacteriana causada pelo

Streptococcus pneumoniae sp. e fungos filamentosos como *Aspergillus sp.* que ocorrem no período de neutropenia. Desta forma, ao longo do processo, o paciente necessita de cuidados específicos para superar o comprometimento orgânico decorrente desse tratamento (LIMA; BERNARDINO, 2014).

Fatores como neutropenia prolongada, mucosite bacteriana, a presença de dispositivos (cateteres de longa duração) propicia a proliferação pulmonar e hematogênica de bacteremias e infecções fúngicas, a exemplos de cepas gram-negativas *Streptococcus pneumoniae sp* e fungos filamentosos como *Aspergillus sp* (MELO, 2018).

Segundo Lima e Bernardino (2014) a neutropenia febril é a primeira complicação aguda, mas contribui na identificação da eficácia da terapêutica revelando a supressão total da produção de células medulares, isto é confirmado em até 72 horas à eficácia do resultado possuindo causa direta na indução de quadros febris acima de 38,5°C considerado normal dentro as alterações previstas, se não investigada pode evoluir para quadros de septicemias e óbito. Sua propedêutica realiza-se com antibioticoterapia de amplo espectro, com cobertura para bactérias Gram negativas e Gram positivas. A plaquetopenia aplásica é um agravo comum para o pós-transplantado. Revela quadros de sangramento (narinas, ouvidos e além de hemólises anais/vaginais) em pacientes de ambos os sexos submetidos. As plaquetas atingem valores de referência inferior a 10.000uL (FERREIRA, 2017).

O condicionamento consiste na aplicação das drogas quimioterápicas para causar remissão da neoplasia existente e permitir aceitação da nova medula óssea. Portanto o paciente experimenta um período de aplasia medular (pancitopenia grave), com duração de 14 a 45 dias, em média, até que ocorra a “pega” ou enxertia da nova medula. Isso ocorre quando os leucócitos iniciam sua elevação e atingem contagens superiores a 1000/mm³ em sangue periférico (LIMA; BERNARDINO, 2014).

Um dos efeitos colaterais mais comuns do tratamento onco-hematológico realizado por intermédio da quimioterapia e da radioterapia é a mucosite bucal-oral. Os esquemas que utilizam bussulfano, irradiação corporal total e vepesid, são os esquemas que estão mais associados à mucosite. A mucosite produzirá lesões que podem causar dor; disfagia; alteração da higiene oral e da nutrição do indivíduo. A mucosite interfere nas funções orais básicas e ainda, pode predispor à infecção fúngica, viral e bacteriana, podendo ocasionar infecções oportunistas como pneumonias nosocomiais (SPEZZIA, 2015).

Os cateteres intravasculares, principalmente os venosos, são utilizados nas unidades de terapia intensiva para a administração de medicamentos: alopáticos, quimioterápicos, soluções hidroeletrólíticas, transfusões e infusões plasmáticas. A presença desses cateteres, no sistema

venoso profundo, representa uma fonte potencial de complicações infecciosas que agravam o estágio do paciente portador de doenças crônicas (PERIN, 2016).

O crescimento de colônias gram-negativas dos pneumococos da pneumonia nosocomial tem preferência pelo ápice pulmonar, isso se deve pela presença de enzimas como superóxido dismutase e NADH oxidase que promovem a aceleração do seu desenvolvimento no parênquima pulmonar e consequente constrição do movimento respiratório normal: respiração e inspiração (FERREIRA, 2017). As infecções fúngicas invasivas ocorrem primordialmente em pacientes transplantados por células-tronco hematopoiéticas (TCTH) que fazem uso de drogas imunomoduladoras como os corticosteroides estando na fase de neutropenia (PARAHYM, 2016).

Dentre as mais de 200 espécies de fungos *Aspergillus sp* apenas uma infecta o homem, sendo classificada como fungos filamentosos hialinos aderidos na microbiota vegetal e flora intestinal animal em que suas hifas septadas e conídios aderem com facilidade a regiões mucosilídeas do ápice pulmonar no período de neutropenia. As formas infectantes são *A. Flavus* e *A. Terreus* se propagam em pacientes que são submetidos a hemodiálise em unidades de terapia intensiva e que realizaram transplante hematopoiético (PARAHYM, 2016).

Entretanto, algumas células persistem após o regime de condicionamento, provocando um desequilíbrio imunológico que pode mediar reações, as células alorreativas do doador reagindo contra as células do receptor que podem gerar a DECH (PERES, 2014). Especificamente no TCTH alogênico a complicação tardia frequente é a doença do enxerto contra hospedeiro que ocorre em até 100 dias denominada aguda ou acima de 100 dias classificada como crônica, atinge com facilidade a pele (região cubital da axila, tórax e abdome), trato gastrointestinal (colo retal, íleo e seco) e o fígado apresentando lesão na produção de hepatócitos normais. Esta complicação aumenta a mortalidade de pacientes que a desenvolve. O risco de infecção na fase pós-transplante é devido à lenta recuperação da imunidade celular e citotóxica (CONITEC, 2016).

Nesta fase está a principal diferença entre os transplantes autólogo e heterólogo. Pacientes submetidos a transplante autólogo apresentam reconstituição imune mais rápida, enquanto receptores de transplante heterólogo têm recuperação mais lenta, sobretudo se apresentarem a doença do enxerto-contra hospedeiro. Portanto, as recomendações serão guiadas pelo tipo de transplante, pela presença da DECH, e se o paciente está recebendo alguma droga imunossupressora está de resguardo para a confirmação da terapia enquanto período neutropênico. No período neutropênico todos os pacientes devem ser vacinados para evitar infecções virais (CONITEC, 2016).

Segundo Lima e Bernardino (2014) os pacientes submetidos ao TCTH, alogênico face à sua condição de imunodepressão, pode apresentar inúmeras intercorrências clínicas, complicações, risco de reinternações e inclusive o óbito durante o período de cuidado ambulatorial. Por isso, uma série de cuidados no pós-TCTH são necessários a fim de contribuir com a recuperação e minimizar as intercorrências. Estes cuidados são orientados pouco antes da alta hospitalar desse paciente e reforçados quando em cuidado ambulatorial. Referem-se a cuidados com o cateter, com a administração de medicamentos e demais orientações (alimentação, higiene pessoal, contato com terceiros, desinfecção de o ambiente domiciliar, isolamento animal, preconização do uso de máscaras e luvas ao contato/manipulação com objetos e portadores de doenças transmissíveis) para enfim haver a melhor evolução no pós-TCTH, livre de intercorrências (RODRIGUES, 2015).

Contudo, é de suma importância que durante a anamnese o hematologista investigue a ambientação que o paciente irá se inserir pós terapia alogênica, para que se evite possíveis infecções causadas por bactérias, fungos e até vírus. As medidas profiláticas que vão desde lavar as mãos até o contato com outras do convívio são preconizadas durante a tentativa de se manter estável após um longo período de tratamento supressivo medular, buscando a sobrevida após a doença de base, e o mais importante é mudar os hábitos extrínsecos para que evite o retorno insidioso da doença e sua semiologia agravante.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão da literatura sobre a sobrevida de pacientes portadores de Mieloma Múltiplo após a realização do transplante hematopoiético alogênico de células-tronco.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Descrever os estágios do Mieloma Múltiplo, com maior ênfase no estágio LIII da patologia;
- ✓ Explicar o tratamento do MM sintomático com foco na utilização do transplante TCTH Alogênico como fator de maior sobrevida do paciente;
- ✓ Estabelecer quais são os principais fatores de risco de pacientes transplantados durante o período de remissão celular associados a infecções em Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

4. METODOLOGIA

A metodologia empregada na produção do trabalho acadêmico foi centrada em Revisão da Literatura médica especializada de caráter exploratório, na qual foi realizada consulta a livros, dissertações e artigos científicos selecionados através de busca nas bases de dados disponíveis na *Internet* principalmente na plataforma do Google Acadêmico e do site educacional da SCieLo, “Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer”, “Mieloma.org”, “Pubmed”, “Revista de Hematologia e Hemoterapia do Brasil”, “Plataforma Ncbi.

A primeira etapa consistiu na formulação do problema de pesquisa que segue “De que forma o transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas contribuem para o aumento da taxa de sobrevida global portadores de mieloma múltiplo sintomático, avaliando seus riscos e cuidados?”.

Na segunda etapa foi realizado o delineamento da pesquisa bibliográfica dos artigos científicos, esteve sendo apresentadas, dentre os trabalhos originais publicados (artigos e periódicos) nos últimos cinco anos (2014 a 2019) dos quais foram comparados o regime de tratamento com células-tronco hematopoiético alogênico em consonância à terapia autogênica com a sobrevida gerada. As palavras-chaves utilizadas na busca foram “patologia”, “Mieloma Múltiplo”, “células-tronco hematopoiéticas alogênicas” e “sobrevida global”.

Os artigos selecionados apresentaram dados da relação entre o regime de infusão celular (alogênico) e estudos prognósticos de sobrevida global atualizadas até o limite da pesquisa.

Foram excluídos da pesquisa trabalhos científicos com resultados sobre outro tipo de câncer se utilizando do mesmo regime de células periféricas via transplante. Também trabalhos em anos anteriores ao quinquênio da pesquisa com estudos de pacientes com mais de um tipo de câncer que fizeram uso da terapia alogênica. A tabulação dos resultados ocorreu por meio do aplicativo Excel, 2016.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados nas bases de dados 35 trabalhos acadêmicos, sendo excluídos 02 artigos por não atenderem ao escopo da pesquisa e aos critérios adotados, um abordava Leucemia Linfocítica Aguda e outro linfoma de Hodgkin e tinha sido aprovado em anos anteriores ao quinquênio. Os artigos utilizados foram publicados de janeiro de 2014 a setembro de 2019, totalizando um total de 33 trabalhos acadêmicos categorizados em abordagem epidemiológica da doença Mieloma Múltiplo, de acordo com a revisão em 9 artigos, 11 artigos versaram sobre o diagnóstico e 13 propuseram diversos mecanismos de tratamento (fig. 1).

Figura 2. Quantidade de trabalhos selecionados no levantamento da revisão de literatura. 02 artigos foram excluídos por não atenderem os objetivos da pesquisa (barra vermelha), 09 trabalhos sobre a epidemiologia da doença Mieloma Múltiplo (barra cinza), 11 artigos discutiam métodos de diagnóstico (barra amarela) e 13 referências apresentaram as formas de tratamentos (barra azul).

Nas figuras 2 e 3 avaliou-se a origem de publicações dos artigos. Foram encontradas durante a revisão 07 trabalhos nos Estados Unidos da América com pesquisas experimentais, 02 estudos multicêntricos na América Latina e 01 estudo transversal na Europa Ocidental. A literatura apresentou estudos com variadas populações, sendo homens na faixa etária dos 60 anos e mulheres na faixa etária dos 40 anos, as quais são portadores da doença mieloma múltiplo. Tais estudos podem ser classificados como de abordagens multicêntricas, aqueles com

várias populações observadas, ou estudos baseados em pesquisas observacionais, os quais analisam dados coletados ao longo de um período.

Figura 3. Quantidade de trabalhos nacionais utilizados. A literatura apresentava estudos com 07 trabalhos nos Estados Unidos da América (barra vermelha), 02 estudos multicêntrico na América Latina (barra cinza) e 01 estudo transversal na Europa Ocidental (barra amarela).

A incidência da doença mundial é representada por 2%, sendo muito comum nos EUA, Europa Ocidental e América Latina, por ser tratar de uma doença idiopática, sem causas específicas, o que leva a quadros avançados do Mieloma Múltiplo quando diagnosticados (HUNGRIA, 2017).

Quando se analisa os trabalhos científicos publicados no território brasileiro, totalizando 25 artigos e periódicos, sendo dois excluídos do âmbito da pesquisa, o estado de São Paulo teve a maior quantidade dos trabalhos publicados. A figura 3. abaixo detalha estes trabalhos.

Figura 4. Quantidade de trabalhos Internacionais utilizados. Foram excluídos 02 trabalhos (barra azul) por não atenderem aos objetivos da pesquisa. O estado de São Paulo teve neste período 12 artigos publicados (barra vermelha), o estado do Rio de Janeiro teve 04 publicações (barra cinza) e o estado do Rio Grande do Sul contribuiu com 07 artigos (barra amarela) no período de 2014 a 2019 com um total de 23 trabalhos utilizados.

A linearidade da incidência em países estrangeiros foi um efeito contraditório quanto à análise inicialmente esperada, cujo número de trabalhos no Brasil é consideravelmente muito grande, concentrados na Região Sul e Sudeste do país. Conforme Pinto e colaboradores (2017) o fato do governo investir consideravelmente em pesquisas nas regiões supracitadas, é o desenvolvimento industrial, que estas possuem, as quais têm patentes de produção tecnológica voltadas para o campo da saúde, enquanto as regiões consideradas carentes como a região Nordeste, Norte e Centro-oeste, necessárias de maiores quotas de investimento em ciência, ficam esquecidas.

A partir da literatura consultada, observou-se que a doença tem uma evolução progressiva e a expectativa média de vida foi de 65 anos em 95% dos trabalhos. Apenas 5% dos trabalhos identificaram a ocorrência da doença na faixa etária dos 40 anos de idade. Dessa forma, Palumbo (2015), em seu estudo multicêntrico, afirma que a doença é notável principalmente na população idosa, na faixa etária dos 60 anos de idade, pacientes que possuem maior propensão a apresentar no seu quadro clínico comorbidades como doenças refratárias, infecções bacterianas e fúngicas.

Outrossim, colaborando ainda mais para afirmativa acima, o trabalho observacional na América Latina, produzido por Hungria et al., (2017) reafirma a idade média dos pacientes, categorizando MM, como doença do idoso por ocorrer geralmente na faixa dos 65 anos.

Em contrapartida, Sandy Junior (2015) encontrou um resultado diferente do esperado, no estudo de caso de um paciente do sexo masculino com 30 anos de idade portador do mieloma múltiplo sintomático e que possuía lesões ulcerativas.

Com relação às etnias das populações com ênfase na incidência do mieloma múltiplo, destaca-se que a doença é incidente na população negra representada por 90% da literatura estudada. Podendo ocorrer em casos isolados de pessoas de etnia branca representado por 10% da literatura pesquisada. Esta relação é confirmada com base no estudo de Moreau (2017) que afirma que a doença acomete aproximadamente 1% da população de pessoas brancas.

Ferreira (2017) afirma que devido ao fato de os pacientes portadores do MM possuírem traços hematológicos de hemácias em formato de pilhas de moedas (*rouleaux*), tais indivíduos são considerados primários no desenvolvimento de anemias não-hemolíticas, compondo a maioria dos casos da incidência da doença na população negra. Sekine (2018) encontrou nos resultados de sua pesquisa um dado que ressalva tal afirmação, onde verificou que uma parcela dos pacientes possui incidência de anemia perniciosa, classificada como não-hemolítica.

Os resultados de Sandy Junior (2015), estudados tendo por base em uma população composta de pacientes do sexo masculino eram portadores sintomáticos da doença sendo de etnia branca. Rodrigues (2015) explana seus resultados afirmando que os portadores estudados, eram indivíduos de etnia branca e possuíam hemácias com meia vida útil, tendo 60 dias de vida, sendo a hematopoese normal de 120 dias. Por assim vindo a desenvolver anemias hemolíticas.

Ao avaliar o surgimento da doença de acordo com o gênero dos pacientes, os artigos avaliados apontaram a idade média de 63 anos para homens e 61,4 para as mulheres. O trabalho de Melo (2018) realizado no Brasil foi possível perceber que 64% da população estudada era do gênero masculino. Os outros 36% correspondia as mulheres portadoras da doença. A margem do seu cálculo de desvio padrão com as médias da idade foi de 65 e 62,5 para o gênero masculino e feminino respectivamente.

O estudo realizado pela Associação Brasileira de Leucemia e Linfomas (ABRALE, 2017) aliada ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva nos anos de 2017 a 2018, permitiu observar que 93% dos portadores de Mieloma Múltiplo eram homens e apenas 7% eram mulheres.

Avaliando o diagnóstico de acordo com os trabalhos pesquisados 70% dos autores apontaram como diagnóstico padrão-ouro a eletroforese de proteínas por ser um exame mais

barato e inclusive disponível na esfera da saúde pública. Nos outros 30% dos estudos analisados, considerou-se a hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) sendo o exame mais eficiente, uma vez que captura deleções em proteínas antes mesmo da doença em manifestação.

O estudo produzido por Hungria et al., (2017), indicou que o exame que unicamente tem o efeito de detectar a atividade medular de uma paraproteína produzida pela medula deficientemente a exemplo, Proteína M, específica da doença Mieloma Múltiplo é a eletroforese de proteínas tanto do sangue como da urina.

Sekine (2018) colabora esse entendimento com seu ensaio sobre a imuno-histoquímica, no qual se verificou que a proteína M encontrada na eletroforese pode ser identificada antes mesmo de se desenvolver em Mieloma Sintomático, cujo fato se deve pôr a ação de duas interleucinas a de número 6 e 9 que após sofrer diapedese a proteína M, a qual irá ser lançada no ambiente extramedular ainda como plasmoblasto, uma célula muito jovem ainda sem função definida, o acúmulo de seus clones desenvolvem distúrbios plasmocitários.

Completando tais estudos, Rajkumar (2015) descreve que o FISH, detecta as anormalidades nas proteínas p53 e a translocação (t) (4;14), deleção (proteína 17) ou t (14;16) que influenciam diretamente no diagnóstico precoce para o mieloma múltiplo sendo este exame de custo elevado e disponível só por meio ação judicial para sua execução em órgãos públicos de saúde.

Outros exames de imagem, previstos no referencial e de acordo com a literatura, são necessários na segunda etapa do diagnóstico da doença, em fase sintomática pelo portador, sendo necessários exames complementares usados na diferenciação do tipo de mieloma em si, sendo citados: GMSI, PSO e MMS. Os artigos apontaram os exames de imagem como as radiografias de lesões com fraturas ósseas, a tomografia computadorizada de tecido ósseo e ressonância magnética de tecidos irrigados como exames eficientes na subanálise da doença.

O estudo bibliográfico de Dias et al., (2015) permitiu inferir que a radiografia foi usada como um exame primário na identificação de fraturas e tumores em zonas específicas como crânio, maxilar, pescoço, costelas, pelve, coluna e ossos longos e chatos, citando se tíbia, fíbula e patela geralmente estas lesões possuem multiformas, que podem agrupar-se e formar grandes áreas de destruição óssea.

Em contrapartida, Rajkumar (2015) no seu estudo, durante a fase diagnóstica da doença, evitou a aplicação dos exames radiológicos nos pacientes com suspeita do Mieloma, já que se trata de um exame que utiliza radiação ionizante, sendo está uma das possíveis causas da osteoporose óssea, ou seja, o esfarelamento dos ossos. Podendo contribuir para o maior

agravamento, optando pelos exames de tomografia e ressonância magnética, devido ao menor impacto na aceleração do desenvolvimento dos tumores.

Sekine (2018) mais uma vez, integra a relação dos resultados apresentados, reafirmando o compromisso com um diagnóstico rápido, eficiente e seguro ao paciente, elegendo a tomografia computadorizada como o exame mais preciso que possibilita a visualização das lesões osteolíticas perfurantes e expansivas com massas em tecido mole, assim como as fraturas, substituindo a radiografia. E em casos específicos, como no portador com plasmocitoma solitário, sugere a ressonância magnética como um exame de precisão sobre o tumor, ou seja, a imagem indica o exato local da lesão.

Os estudos de Ferreira et al., (2017) descrevem que a patologia é confirmada após os exames de imunofixação eletroforética sérica e que possuem achados imagenológicos com esclerose óssea, estando o paciente em fase sintomática da doença.

O prognóstico é relatado pelos clínicos após o diagnóstico da doença, sendo majoritariamente para os casos de mieloma múltiplo, propostos tardiamente, isso devido a doença possuir uma semiologia silenciosa e os exames ao diagnóstico serem caros. No estudo da revisão presente, cerca de 10% dos trabalhos apontaram casos de diagnósticos precoces, o que porventura contribui para a sobrevida do portador.

O estudo de caso de Sandy Junior (2014) foi a exceção da literatura mencionada, um paciente diagnosticado precocemente com a doença em estágio II o que contribui para um melhor prognóstico favorável as fases seguintes da doença mesmo sendo a neoplasia uma doença progressiva e fatal. Obteve um benefício nos índices de respostas para o tratamento com células alogênicas em indivíduos jovens e, impactando na sobrevida livre de intercorrências, que variou da expectativa de até 03 anos para 36,6 meses, representando um prolongamento de 06 meses comparado à quimioterapia convencional.

Pinto et al., (2017) concluiu no seu estudo de levantamento que apesar da Lei 12.732 vigente desde 2012, assegurar ao paciente com câncer o início do tratamento pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em no máximo 60 dias após a detecção de sua doença, não há qualquer determinação, nem padronização que poderia contribuir para o diagnóstico precoce de uma neoplasia.

Enquanto Kumar (2017) confirmam esta correlação do atraso no diagnóstico levando a um prognóstico desfavorável, porque os seus resultados da pesquisa revelaram que os achados laboratoriais dos exames imunohistoquímicos são exames demorados, geralmente sendo terceirizados pelos laboratórios, podendo as amostras durante o processo de coleta,

armazenamento sofrer alterações de pH e por assim influenciar na eficácia do resultado do exame.

Ao analisar os tipos de tratamento utilizados mais recorrentes ao portador de mieloma múltiplo sintomático tendo como base a literatura consultada 7,60% sugere uma quimioterapia primária composta por três fármacos: Vincristina, Doxorrubicina e Dexametasona (VAD) combinados com altas doses de Melfalano e Ciclofosfamida. Avaliando os tipos de transplantes conforme a literatura vigente cerca de 76,9% dos autores afirma que o transplante autogênico é mais eficaz para o portador idoso na faixa dos 65 anos. Os outros 15,30% da literatura considera eficaz o transplante alogênico para indivíduos jovens na faixa etária dos 40 anos. O transplante é indicado para pacientes livres de comorbidades e isso influencia diretamente na sobrevida do portador após o tratamento. As informações estão organizadas na figura 4 abaixo.

Figura 5. Sugestões de Terapias utilizadas. 13 (100 %) dos artigos discutiam sobre o tratamento (barra laranja). Desse total: 10 (76,9%) dos trabalhos abordaram a eficácia do

transplante autogênico (barra cinza), 02 (15,38%) dos trabalhos apontaram a terapia alogênica (barra vermelha) e 01 (7,6%) trabalho apontou a quimioterapia como forma de tratamento (barra azul).

Segundo Moreau (2015), pacientes em boas condições clínicas, portanto aptos a indução seguida de terapia com altas doses de Melfalano, Vincristina, Doxorubicina, Dexametasona, Ciclofosfamida, possuem maior aderência a posterior infusão das células autólogas.

Figueiredo e Mercês (2018) demonstraram no seu estudo que uma característica inviável à inserção da droga Ciclofosfamida é a produção da mielotoxicidade nos pacientes após 30 dias da administração via periférica, os pacientes apresentaram piora no quadro clínico com a diminuição das defesas fagocitárias além de promover feridas (mucosite) na região do canal esofágico facilitando a entrada de agentes patogênicos.

O regime de condicionamento segundo Rodrigues (2015), usando drogas não mielosupressoras, também chamado de não-mieloablativos, diminuiria a toxicidade e a mortalidade associada à quimioterapia e o transplante. Foi o mais utilizado no seu estudo, indicado para pacientes com mais de 60 anos e que possuem comorbidades.

Conforme Correa et al., (2019) concluíram que a estratégia de quimioterapia de indução com ciclo VAD e associados, seguida de transplante aumentou significativamente a sobrevida global dos pacientes tratados.

Segundo Sandy Junior (2015), o transplante de células-tronco alogênicas é considerado o tratamento padrão para os pacientes jovens com mieloma múltiplo sintomático deve-se isso principalmente por ser considerada uma terapia segura, uma vez que usa o HLA seja idêntico do portador ao receptor podendo obter uma taxa de resposta muito boa evitando a mortalidade expressada em até 2% dos casos.

Sekine (2018) sugere que o transplante alogênico deve ser proposto à pacientes com MM de alto risco, em especial os jovens de 29 a 40 anos com sistema de prognóstico LIII. Pacientes com mais de 65 anos, sem comorbidades limitantes, em condições de tolerar tratamentos intensivos e seus efeitos adversos são candidatos ao regime autogênico.

Os transplantes realizados com material extraído da medula óssea periférica do próprio paciente são mais utilizados do que o transplante alogênico. Entretanto, uma vez que as células-tronco autólogas não induzem reação enxerto versus hospedeiro, elas são menos eficientes que as alogênicas no tratamento de neoplasias no contexto de um ensaio clínico (OLIVEIRA, et al., 2014).

Rodrigues (2015) descreve que os pacientes com melhores prognósticos, enquanto aqueles com doença mais avançada, ausência ou resposta ruim à quimioterapia, sem doador HLA compatível e com condições clínicas gerais ruins são elegíveis o transplante autólogo.

Pacientes em boas condições clínicas, idosos, e adultos sem doenças refratárias, a indução seguida de terapia com altas doses de Melfalano com transplante autólogo de células-tronco (TCTH-auto) é o tratamento padrão deste que portadores classificados como ISS como tipo III. Em pacientes jovens, um segundo Transplante de células-tronco autogênica, pode ser considerado, desde que os pacientes respondam bem a TCTH-auto anterior, numa recaída, o transplante de células-tronco alogênicas deve ser preconizado (MOREAU et al., 2017)

No estudo realizado por um de Hungria et al., (2017), os pacientes que possuíam boas condições clínicas como ausência de doenças imunológicas podem realizar o transplante autólogo. Para uma segunda tentativa de suporte, usou-se o transplante alogênico que parecia beneficiar apenas o subgrupo de pacientes que não atingiu remissão celular completa ou uma remissão parcial em comparação ao primeiro transplante.

Resultados da análise da combinação do regime celular periférico de Engerhardt (2014) que avaliou o transplante autogênico em 1207 pacientes com MM mostraram uma sobrevida livre de 60 meses em 86% dos pacientes analisados. 14% obtiveram uma meia vida de 32 meses sem o aparecimento da doença de base fazendo o acompanhamento mensal com o especialista e seguindo os cuidados ambulatoriais pré-estabelecidos.

Foram observados que em 60% dos pacientes transplantados pelo TCTH auto e alo, houve um alcance de uma sobrevida mediana mais longa com (31 meses) e (14 meses) respectivamente fazendo uso de medicamentos de resgate como antibióticos e fungicidas, esse benefício foi observado em pacientes que tinham mais de 60 anos e portadores jovens na faixa etária de 29 anos de idade (PALUMBO, 2015).

Marques (2018) avaliou 32 pacientes após o uso da quimioterapia primária e os transplantes autogênico e alogênico, após um ano do TCTH, as médias apresentaram-se uma sobrevida gerida de aproximadamente 24 meses e 12 meses, respectivamente, os pacientes eleitos eram idosos para autogenia e pacientes jovens sem comorbidades para alogenia.

Uma população de 29.168 pessoas fora observada durante o período de 2008 a 2018 por meio de plataformas de levantamento sobre transplante com células periféricas, sendo um percentual de 64% com mieloma sintomático e em fase terminal em tratamento de regaste, a sobrevida alcançada foi de 60 meses para transplantados por células-tronco hematopoiéticas autogênica e 36 meses aproximado para indivíduos submetidos anteriormente ao regime alogênico de transplante (CORREA, 2019).

Ressalta-se que dentre a população estudada, os idosos e adultos eleitos não possuíam comorbidades no período pré-transplante. Ao final da pesquisa, constava em margem de mortalidade de aproximadamente 2889 portadores de mieloma múltiplo, totalizando 29% da população estudada (CORREA, 2019).

A mesma medida terapêutica indicada pode regredir a proliferação clonal de uma célula maligna e ao mesmo tempo desencadear reações alorreativas no hospedeiro, podendo promover quadros graves de infecções e até levar a óbito. Os trabalhos em sua totalidade citam as intercorrências como o fator de piora no prognóstico clínico estes vindo a se desenvolver após o regime terapêutico da infusão celular. Os dados podem ser observados na figura 5 abaixo.

A literatura que versava sobre a alogenia celular ressalta a DECH em 80% dos casos após a aplicação da terapêutica. Sendo que os outros 20% da literatura versava que a intercorrência mais comum era a neutropenia febril.

Figura 6. Intercorrências associadas ao transplante Alogênico. A literatura analisada permitiu encontrar um total de 13 trabalhos que discutia tipos de intercorrências provocadas pela infusão das células periféricas (barra laranja), deste total 11 trabalhos alertaram baseada em evidências experimentais que a Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro foi a principal emergência (barra azul) e 02 trabalhos apenas associava que o excesso de neutropenia febril provocava tardia “pega” medular provocando quadros graves de sangramentos (barra cinza).

A principal causa de mortalidade encontrada no estudo de Moreau et al. (2017), tomando por base estudos realizados experimentalmente em 256 casos confirmados de pacientes submetidos ao transplante alogênico foram à doença do enxerto contra o hospedeiro DECH que acarretava o desreconhecimento normal das células fagocíticas a células do tecido mieloide e linfoide, promovendo uma reação autoimune causando lesões na pele e perda da imunidade humoral podendo levar ao óbito do paciente.

Apontam os estudos multicêntricos realizados por Engerlhardt et al. (2014) que pacientes jovens com faixa etária de 20 a 30 anos sem comorbidades, a tendência é a obtenção de melhor resposta da terapia alogênica, no período pós-transplante à aplasia medular (enxertia), sendo menores a probabilidades de ocorrências de reações alorreativas entre os tecidos e com isso os índices hematimétricos se homeostatizam antes do período regular de trinta dias, evitando infecções generalizadas.

Dentre os trabalhos que incluíam o uso do transplante autogênico as intercorrências possuem fatores de piora no quadro clínico do portador, implicando na sobrevida pós-transplante. Podem ser observadas na figura 6. que cerca de 61% dos autores incluíram a neutropenia febril com a semiologia mais aguda, 15,31% apontam este agravamento para infecções bacterianas, 15,31% encontraram casos de infecções fúngicas e apenas 7,69% dos teóricos apontam a mucosite como agravamento recorrente.

Figura 7. Intercorrências associadas ao Transplante Autogênico. A literatura analisada permitiu encontrar um total de 13 trabalhos que discutiu tipos de intercorrências provocadas pela infusão das células periféricas (barra laranja), desse total 08 trabalhos identificaram a neutropenia febril uma semiologia recorrente nos pacientes induzidos à infusão celular (barra azul), 02 trabalhos evidenciaram as infecções bacterianas como fator de piora no processo de recuperação imunitária, contribuindo para entradas de cepas de bactérias gram-negativas, (barra cinza), 02 trabalhos relataram a presença de fungos no ambiente nosocomial, estes podendo produzir doenças respiratórias, acometendo os pulmões (barra vermelha), e 01 trabalho permitiu verificar que a indução de drogas citotóxicas como a ciclofosfamida, induz patologicamente a mucosite; feridas ao longo do canal esofágico e estômago, levando a introdução de parasitas oportunistas e consequente piora no quadro clínico.

Ferreira (2017) demonstrou que a neutropenia prolongada por mais de 7 dias na unidade hospitalar, resulta na mielossupressão medular induzida por drogas e o regime de transplante desencadeia, quadros de anemia aplásica o que leva a sangramento provocado pela diminuição na produção de plaquetas.

Destes estudos realizados, percebeu-se que a população composta pelos 56 pacientes estudados era portadores da doença neoplásica mieloma e desenvolveram a aplasia medular

após o regime de condicionamento. Destes, 25% desenvolveram infecções fúngicas por organismos *A. Flavus spp.* (FERREIRA, 2017)

Nesse mesmo sentido, os estudos de Lima e Bernardino (2014) contavam com uma população composta por 70 indivíduos portadores de Mieloma Múltiplo, na qual devido a presença de organismos patogênicos como *Streptococcus pneumoniae spp.* e fungos filamentosos como *Aspergillus spp.*, teve a ocorrência de um desequilíbrio imunológico nos pacientes pós-transplantados, o que resultou no retardo do período de enxertia (pega) medular, tendo como resultados em última análise o desenvolvimento de quadros de neutropenia prolongada e mucosite bacteriana.

Tomando por base os resultados alcançados pelos estudos realizados por Figueiredo e Mercês (2017), verificou-se quais medidas devem ser tomadas com o paciente durante a análise do exame HLA do grau de parentesco, devendo ser priorizado o fato que após a pega da medula, deverá o transplantado manter pouco ou nenhum contato com pessoas portadoras de doenças infectocontagiosas, lugares fechados, cujos ambientes mais adequados para a recuperação do quadro imunitário do paciente seja a permanência em ambientes arejados.

Essas medidas de higiene pessoal e de manipulação com o pós-transplantado contribuem para a recuperação do quadro imunitário estando relacionadas diretamente na qualidade de vida do paciente. Devendo os familiares e paciente seguir as orientações clínicas, resultando em maior chances de sobrevida da doença.

6. CONCLUSÕES

- ✓ O transplante de células-tronco hematopoiético alogênico produz uma sobrevida de até 03 anos ao portador de Mieloma Múltiplo Sintomático conforme a revisão de literatura. Enquanto o transplante autogênico promove uma sobrevida de 05 anos ao portador livre da doença de base.
- ✓ Mieloma Múltiplo apresenta três estágios: Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado, Plasmocitoma Solitário e Mieloma Múltiplo Sintomático.
- ✓ O tratamento mais utilizado a partir da literatura observado foi à combinação de Vincristina, Doxorrubicina, Dexametasona (VAD) + Ciclofosfamida, Melfalano com a inserção do regime celular de células-tronco periféricas alogênicas associadas a medicamentos de regaste como antibióticos e fungicidas o que promove a sobrevida livre de intercorrências.
- ✓ Os fatores de risco ocorridos após uso do transplante Alogênico foram a Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro e a Neutropenia prolongada.
- ✓ Os fatores de risco ocorridos após o transplante autogênico foram neutropenia febril, Infecções bacterianas, infecções fúngicas e mucosite.

7. REFERÊNCIAS

ABADIEE. P., et. al. Study on invasive fungal infections in immunocompromised patients to present a suitable early diagnostic procedure. **Inter J Infec Dis** 13, 2018b.

ABRALE. Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. Mieloma Múltiplo: tudo o que você precisa saber. **Manual ABRALE**. 2018. Disponível em: <https://www.abrale.org.br/docs/manual-mieloma-multiplo.pdf>. Acesso em 24 de abr. 2019.

BARBOSA, S. Transplante Alogênico de Células-Tronco: um estudo sobre o custo-minimização da implementação da Sistematização da Assistência de Enfermagem. Rio de Janeiro: EEAP/UNIRIO. **Dissertação de Mestrado** - Programa de Pós-Graduação em Enfermagem. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - PPGEAP, 2015.

BRASIL. **PORTARIA Nº 708, DE 6 DE AGOSTO 2015**. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. Disponível em < http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt0708_06_08_2015.html >. Acesso em 23 de ago. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde**, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Imunossupressão pós transplante de Medula Óssea: **Relatório de Observação**. [S. l.]: CONITEC, 2016. Disponível em: < http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2016/PCDT_Imunossupressao_Transplante_MedulaOssea_CP2016.pdf >. Acesso em 04 maio 2019.

CORREA, N. Epidemiologia do Mieloma Múltiplo e distúrbios relacionados no Brasil. Site **Observatório de Oncologia**. 2019. Disponível em < <https://observatoriodeoncologia.com.br/o-atual-cenario-da-mortalidade-do-mieloma-multiplo-no-brasil/> >. Acesso em 11 de maio 2019.

DIAS, A. G., et al. Caracterização dos sinais e sintomas clínicos do Mieloma múltiplo e os atuais métodos de diagnóstico laboratorial. **Rev. UNINGÁ Review**. Vol. 21, nº 1 p. 11-16, 2015.

ENGELHARDT, M., et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. **Hematologica**. 2014; 99(2): 232-42.

FERREIRA J. N., et tal. Manejo da neutropenia febril em pacientes adultos oncológicos: revisão integrativa da literatura. **Rev Bras Enferm**. 2017. Disponível em <

http://www.scielo.br/pdf/reben/v70n6/pt_0034-7167-reben-70-06-1301.pdf. >. Acesso em 04 de abr. 2019.

FERREIRA, M. P., et al. Hematologia: Doenças Da série Vermelha: anemias carenciais e hemocromatose, **Rev Bras Hematol Hemoter**, p. 41-244, maio, 2017.

FIGUEIREDO, T. W.; MERCÊS, N.; NUNES, M.; WALL, M. Reações adversas no dia zero do transplante de células-tronco hematopoéticas: revisão integrativa. **Rev Gaúcha Enferm**, 2014.

FIGUEIREDO T. W.; MERCÊS, N. Dia zero do transplante de células-tronco hematopoéticas: cuidados do enfermeiro. REME. **Revista Contexto Enfermagem**. 2017.

HUNGRIA, V., et al. Estudo observacional do mieloma múltiplo na América Latina. Observational study of multiple myeloma in Latin America. **Ann Hematol**, EUA, v. 96, n. 1, p. 65-72, jan. 2017.

INCA. Instituto Nacional do Câncer: org.br/2015. **Células-Tronco Hematopoéticas**. Mieloma Múltiplo. [S. l.], 25 jan. 2018. Disponível em: <http://redome.inca.gov.br/faqs/mieloma-multiplo/>. Acesso em 5 de abr. 2019

KUMAR, S., et al. Mieloma Múltiplo. Revisões da natureza primers da doença. Multiple myeloma. **Nature reviews Disease primers**. 2017.

LIMA, K.; BERNARDINO, E. O cuidado de enfermagem em unidade de transplante de células-tronco hematopoéticas. Reme: **Revista Contexto Enfermagem**, Florianópolis, 2014 Out-Dez; 23(4): 845-53. Acesso em 31 maio 2019

MARQUES, A., et al. Transplante de células-tronco hematopoéticas e qualidade de vida durante o primeiro ano de tratamento. **Rev. Latino-Americana**. Enfermagem, Ribeirão Preto, v. 26, e3065, 2018.

MARQUES, A., et al. Qualidade de vida nos primeiros seis meses pós-transplante de células-tronco hematopoéticas. **Rev. Texto contexto - enferm.**, Florianópolis, v. 26, n. 3, ano 2017.

MELO, N. O atual cenário da mortalidade do Mieloma Múltiplo no Brasil. **Observatório de Oncologia**. 2018. Disponível em < <https://observatoriodeoncologia.com.br/o-atual-cenario-da-mortalidade-do-mieloma-multiplo-no-brasil/>>. Acesso em 25 de abr. 2019.

MOREAU, P., et al. Mieloma múltiplo: diretrizes de prática clínica de ESMO para diagnóstico, tratamento e acompanhamento. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol**. 2017.

MOREAU, P.; Terapia da linha de frente do mieloma múltiplo. **Frontline therapy of multiple myeloma**. Blood. 2015; 125(20): 3076-84.

OLIVEIRA, F.; SILVA, P. Células-tronco Hematopoiéticas e seu Armazenamento em Bancos de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário. **Revista AC & T científica**. São Paulo, 2014.

PALUMBO, A.; HAJEK, R.; DELFORGE, M.; KROPFF M.; PETRUCCI M. T.; CATALANO J., et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2015.

PARAHYM, A. **Infecções fúngicas nosocomiais em unidade de terapia intensiva: ocorrência e controle**. Recife, 2016.

PERES, R. O citomegalovírus humano (HCMV) no transplante de células-tronco hematopoiéticas: o uso da PCR em tempo real no monitoramento da infecção e doença causada pelo HCMV- Campinas, SP: [s.n.] **tese de doutorado**, 2014. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

PERIN, D.; ERDMANN A.; HIGASHI G.; SASSO G. Evidence-based measures to prevent central line-associated bloodstream infections: a systematic review. **Rev. Latino-Americana. Enfermagem**. 2016.

PINTO, L. et al., Planos privados de assistência à saúde: cobertura populacional no Brasil. **Ciência e Saúde Coletiva**, São Paulo, v.9, n.1, p.85-98, 2017.

RODRIGUES, J. Transplante de células-tronco hematopoiéticas de crianças em cuidado ambulatorial: perfil sociodemográfico e clínico. **Dissertação (mestrado)** programa de pós-graduação em enfermagem, setor de ciências da saúde UFPR, 2015.

RAJKUMAR, S. Evolving diagnostic criteria for multiple myeloma. In: Hematology 2015. American Society of Hematology. Education Program. The American Society of Hematology Publishing, Washington, DC. 2015.p.272-278. Critérios diagnósticos de evolução para o mieloma múltiplo. Em: Hematology 2015. **Sociedade americana de hematologia**. Programa de educação A sociedade americana de Hematologia Publishing, Washington, DC.

RAJKUMAR, S., et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*, EUA, v. 15, n. 12, nov., 2014, E pub 2014. Revisão sistemática sobre atualização de critérios no diagnóstico do mieloma múltiplo. **Lancet Oncologia**, EUA.

SANDY JÚNIOR, P., et al., “Mieloma múltiplo aos 30 anos: o avesso da epidemiologia.” **Rev Soc Bras Clin Med** 13.3 (2015): 210-2.

SANTOS, I. Gerald dos. Alterações moleculares e celulares no mieloma múltiplo: implicações clínicas e terapêuticas. Coimbra: 2016. **Tese de doutorado**. Disponível em <<http://hdl.handle.net/10316/29863>> Acesso em 08 de abr. 2019

SANTOS, Elmivania Mendes; ROCHA, Marcia Santos da. Alterações bioquímicas e hematológicas em paciente como mieloma múltiplo. **Revisão de Literatura**. Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz. 2017.

SEKINE, L. Protocolos de terapia de indução em pacientes portadores de Mieloma Múltiplo em primeira linha de tratamento: revisão sistemática e metanálise por *Mixed Treatment Comparison*. **Tese de Doutorado** (UFRGS) - Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, 2018. Disponível em: <
<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/179021/001060727.pdf?sequence=1>>.
Acesso em 26 de abr. 2019

SPEZZIA, S. Mucosite oral. **Journal of Oral Investigations**, Passo Fundo, v. 8, n. 1, p. 100-113, jun. 2015.